

劇薬、指定医薬品
処方せん医薬品※
(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

ヒューマログミックス50注カート^① ヒューマログミックス50注キット^②

Humalog[®] Mix 50

インスリンリスプロ混合製剤-50 注射液

貯 法：遮光、2～8℃で保存
使用期限：2年（外箱等に表示）

	①	②
承認番号	21500AMY00051	21500AMY00054
薬価収載	2004年12月	2004年12月
販売開始	2005年 3 月	2005年 3 月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ヒューマログミックス50注カート ヒューマログミックス50注キット	
成分・含量 (1カートリッジ 又は1キット中)	添加物	インスリン リスプロ（遺伝子組換え） 300単位 (50%インスリンリスプロ+50%中間型インスリンリスプロ)
		硫酸プロタミン 0.57mg
		濃グリセリン 48.0mg
		m-クレゾール 6.60mg
		液状フェノール 3.00mg
		リン酸一水素ナトリウム・七水和物 11.3mg
		酸化亜鉛 適量
pH調節剤 適量		
	性状・剤形	穏やかに振り混ぜるとき、白色の懸濁液である。 鏡検するとき、液中の懸濁物はほとんどが柱状の 結晶で、その大きさは1〜40 μmである。（注射剤）
pH	7.0〜7.8	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.9	

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常、尿糖陽性等、糖尿病類似の症
状を有する疾患（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機
能異常等）があることに留意すること。

【用法・用量】

本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリス
プロと中間型インスリンリスプロを50：50の割合で含有する
混合製剤である。

通常、成人では1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前
に皮下注射する。なお、1日1回投与の時は朝食直前に皮下注
射する。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、維
持量としては通常1日4～80単位である。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤は、超速効型のインスリンリスプロの迅速な効果発現
と、中間型インスリンリスプロの持続作用が保持されてい
る。インスリンリスプロの超速効作用のために、速効型イ
ンスリンを含む混合製剤（通常食事の30分前に投与）と異
なり食直前（15分以内）に投与を行うこと。

＜投与時間＞

	食前
本剤	15分以内
速効型インスリンを含む混合製剤	30分前

また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、
その作用特性や薬物動態（「薬物動態」血清中濃度、血糖値
の項参照）を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、

慎重に行うこと（「臨床成績」の項参照）。臨床試験におい
て切り替え時に一過性の低血糖の増加が認められたため注
意すること。

なお、糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、
本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン
製剤を使用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - 8) 「相互作用」の(1)、(3)に示す薬剤との併用
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高
所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
- (4) 自律神経障害の患者〔胃内容排出の遅延がある場合、食
前投与により低血糖を引き起こすおそれがある。また、
エピネフリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でない
ことがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定
と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリ
ンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者
自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下
からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、
運動量等により異なるため、適切な注射法についても患
者教育を十分行うこと。
- (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本で
ある食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮
すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、
食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った
場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状
態で続くと重篤な転帰（死亡等）をとるおそれがある。
また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族
に十分徹底させること。（「副作用」の項参照）
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすこ
とがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、
口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケト
アシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそ
れがあるので、適切な処置を行うこと。
- (5) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に
行い、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場
合は肝機能検査を行うこと。異常が認められた場合はイン
スリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。

- (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
- (7) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

(1) 血糖降下作用を増強する薬剤

- 1) 臨床症状
血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。（「副作用」の項参照）
- 2) 措置方法
併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。（「副作用」の項参照）

3) 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
ピグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン	血糖降下作用を持ち合わせている。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド	血糖降下作用を持ち合わせている。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	血糖降下作用を持ち合わせている。
ナテグリニド	血糖降下作用を持ち合わせている。
α -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後高血糖を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ビオグリタゾン	インスリン感受性を高めることにより血糖降下作用を示す。
モノアミン酸化酵素（MAO） 阻害剤	インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 （塩酸ノルトリプチリン等）	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	β 細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β -遮断剤 プロプラノロール アテノロール ビンドロール	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明
クロラムフェニコール	機序不明
硫酸グアナチジン	インスリンに対する感受性を増加させ、インスリンの作用を増強させる。
サルファ剤	脾臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
コハク酸シベンゾリン ジソピラミド 塩酸ピルメノール	動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。

(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

- 1) 臨床症状
血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。（「重要な基本的注意」の項参照）

2) 措置方法

併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3) 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対する β 細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。
ACTH 酢酸テトラコサクチド	糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。
エピネフリン	肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。
グルカゴン	肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム 乾燥甲状腺	肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
成長ホルモン ソマトロピン	抗インスリン作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸	末梢でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生の促進、糖利用の抑制、インスリン分泌抑制によると思われる血糖上昇作用を有する。
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール	抗インスリン作用を有する。
フェントイン	インスリン分泌抑制作用を有する。

(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

- 1) 臨床症状
血糖降下作用の増強による低血糖症状（「副作用」の項参照）、又は減弱による高血糖症状（「重要な基本的注意」の項参照）があらわれることがある。
- 2) 措置方法
併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。（「副作用」の項参照）
- 3) 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド オキシメトロン	機序不明
オクトレオチド	インスリン、ソマトロピン及びグルカゴン又はうちいずれかの分泌に影響する。

4. 副作用

国内臨床試験（ヒューマログミックス25注又は50注を投与）の安全性評価対象例226例中11例（4.9％）に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応（2例：0.9％）であった。
なお、226例中117例（51.8％）に低血糖が認められたが、そのうち2例で低血糖性反応が副作用として報告された。

- (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
- (7) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

(1) 血糖降下作用を増強する薬剤

- 1) 臨床症状
血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。（「副作用」の項参照）
- 2) 措置方法
併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。（「副作用」の項参照）

3) 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
ピグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン	血糖降下作用を持ち合わせている。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド	血糖降下作用を持ち合わせている。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	血糖降下作用を持ち合わせている。
ナテグリニド	血糖降下作用を持ち合わせている。
α -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後高血糖を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ビオグリタゾン	インスリン感受性を高めることにより血糖降下作用を示す。
モノアミン酸化酵素（MAO） 阻害剤	インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 （塩酸ノルトリプチリン等）	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	β 細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β -遮断剤 プロプラノロール アテノロール ビンドロール	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明
クロラムフェニコール	機序不明
硫酸グアナチジン	インスリンに対する感受性を増加させ、インスリンの作用を増強させる。
サルファ剤	脾臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
コハク酸シベンゾリン ジソピラミド 塩酸ピルメノール	動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。

(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

- 1) 臨床症状
血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。（「重要な基本的注意」の項参照）

2) 措置方法

併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3) 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対する β 細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。
ACTH 酢酸テトラコサクチド	糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。
エピネフリン	肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。
グルカゴン	肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム 乾燥甲状腺	肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
成長ホルモン ソマトロピン	抗インスリン作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸	末梢でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生の促進、糖利用の抑制、インスリン分泌抑制によると思われる血糖上昇作用を有する。
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール	抗インスリン作用を有する。
フェントイン	インスリン分泌抑制作用を有する。

(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

- 1) 臨床症状
血糖降下作用の増強による低血糖症状（「副作用」の項参照）、又は減弱による高血糖症状（「重要な基本的注意」の項参照）があらわれることがある。
- 2) 措置方法
併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。（「副作用」の項参照）
- 3) 薬剤名等、機序

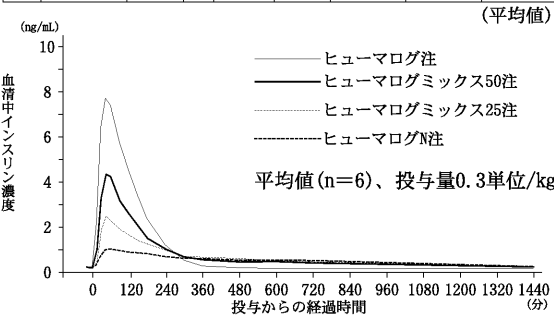
薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド オキシメトロン	機序不明
オクトレオチド	インスリン、ソマトロピン及びグルカゴン又はうちいずれかの分泌に影響する。

4. 副作用

国内臨床試験（ヒューマログミックス25注又は50注を投与）の安全性評価対象例226例中11例（4.9％）に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応（2例：0.9％）であった。
なお、226例中117例（51.8％）に低血糖が認められたが、そのうち2例で低血糖性反応が副作用として報告された。

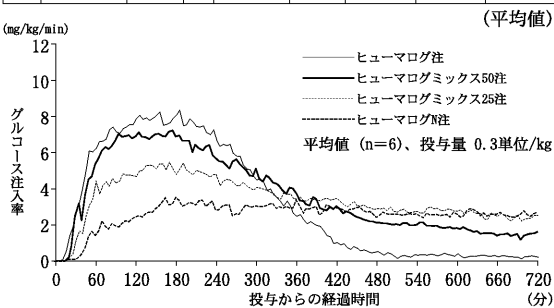
ヒューマログミックス50注カート
ヒューマログミックス50注キット (4)

記号	薬剤	投与量 (単位/kg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)	AUC ₀₋₁₂ (ng・min/mL)	AUC ₀₋₅ (ng・min/mL)	AUC ₅₋₁₂ (ng・min/mL)
――	ヒューマログ 注	0.3	6	7.95	50.0	1118.56	1020.89	97.67
――	ヒューマログ ミックス50注	0.3	6	4.49	52.5	803.55	603.75	199.80
.....	ヒューマログ ミックス25注	0.3	6	2.53	52.5	641.13	404.09	237.04
-----	ヒューマログ N注	0.3	6	1.07	97.5	461.79	232.87	228.92



(2) 単回皮下投与後のグルコース注入率及び血糖値
ヒューマログN注を除く各製剤の最大グルコース注入率到達時間 (TRmax) の平均値は155.0〜173.3分であり、インスリンスプロは混合製剤とした場合でもインスリンスプロが持つ迅速な作用発現という特性を保持することが示された。最大グルコース注入率 (Rmax) 及び投与後5時間までの累積グルコース注入量 (Gtoto-5) は、各製剤のインスリンスプロの混合比率に従って増加し、これらのパラメータと混合比率との間に正の相関関係が認められた。また、投与後5時間から12時間までの累積グルコース注入量 (Gtots-12) は、各製剤のインスリンスプロの混合比率に従って減少する傾向を示した。

記号	薬剤	投与量 (単位/kg)	n	Rmax (mg/min/kg)	TRmax (min)	Gtoto-12 (g/kg)	Gtoto-5 (g/kg)	Gtots-12 (g/kg)
――	ヒューマログ 注	0.3	6	8.99	155.0	2.28	1.85	0.42
――	ヒューマログ ミックス50注	0.3	6	7.90	173.3	2.64	1.62	1.01
.....	ヒューマログ ミックス25注	0.3	6	6.21	155.0	2.45	1.20	1.25
-----	ヒューマログ N注	0.3	6	4.08	254.2	1.84	0.69	1.15



【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績^④

インスリン混合製剤30/70又は50/50を1日2回投与中の1型及び2型糖尿病患者を対象に、インスリン混合製剤30/70又は50/50をそれぞれ、ヒューマログミックス25注又は50注に切り替え投与を行い、ヒューマログミックス25注及び50注の12週時点における有効性及び48週時点における安全性の検討を行った。本試験では226例 (1型患者22例、2型患者204例) がヒューマログミックス25注又は50注の投与を開始し、214例が12週間投与を完了し、また、171例が48週間の長期投与を完了した。インスリン投与量においては、いずれの病型においても試験開始時からの有意な変動は認められなかった。また、食後2時間血糖値、HbA1c値については、2型及び全患者 (1+2型) を対象とした解析において、有意な改善が認められた。低血糖発現頻度については、1型、2型のいずれの病型別解析においても試験開始4週時に一過性の増加が認められたが、4週時以降、多くの症例で投与量の変更なくその頻度は低下し、投与12週時点において、試験開始時から発現頻度の増加は認められなかった。また、インスリン治療に対する意識調査 (ITR-QOL) 質問票^{⑤,⑥}) を用いて、患者のQOLへの影響を調査したところ、2型及び全患者を対象とした解析において、患者のインスリン治療に対する負担感情が低下し、QOLを有意に改善した。48週間投与における安全性については、1型で95.5%、2型で

80.4%、全患者で81.9%に有害事象が認められたが、臨床上、特に問題となる事象はなかった。

<12週時点での評価>

評価項目	病型	インスリン混合製剤 30/70又は50/50投与時 <試験開始時>	ヒューマログミックス 25注又は50注 <12週投与時>	開始時から の変化量	P値
1日インスリン投与量の平均値 (標準偏差)<単位/kg>	1型	0.57 (0.27)	0.56 (0.26)	-0.01 (0.03)	0.180
	2型	0.41 (0.16)	0.41 (0.16)	0.00 (0.06)	0.623
	1+2型	0.42 (0.18)	0.42 (0.18)	0.00 (0.06)	0.832
朝食後2時間血糖値の平均値 (標準偏差)<mg/dL>	1型	186.0 (92.5)	148.4 (91.3)	-31.1 (92.8)	0.151
	2型	201.0 (75.5)	182.3 (79.8)	-16.3 (77.5)	0.007
	1+2型	199.4 (77.3)	178.7 (81.5)	-17.8 (79.1)	0.002
HbA1c値の平均値 (標準偏差)<%>	1型	7.55 (1.14)	7.46 (1.13)	-0.09 (0.42)	0.324
	2型	7.70 (1.34)	7.54 (1.37)	-0.13 (0.69)	0.009
	1+2型	7.68 (1.32)	7.53 (1.35)	-0.13 (0.66)	0.005
低血糖発現頻度の中央値 (平均値 [標準偏差]/30日)<件数/30日>	1型	0.9 (1.1 [4.1])	4週時 2.1 (3.1 [4.5])	1.2 (1.9 [3.7])	0.004
			12週時 0.9 (1.8 [3.0])	0.0 (0.7 [2.4])	0.461
	2型	0.0 (0.8 [4.5])	4週時 0.0 (1.1 [2.3])	0.0 (0.3 [4.5])	<0.001
			12週時 0.0 (0.6 [1.4])	0.0 (-0.2 [4.4])	0.299
	1+2型	0.0 (0.9 [4.3])	4週時 0.0 (1.3 [2.6])	0.0 (0.5 [4.4])	<0.001
			12週時 0.0 (0.8 [1.7])	0.0 (-0.1 [4.2])	0.185
ITR-QOLスコア*の平均値 (標準偏差)	1型	91.6 (18.1)	94.3 (13.2)	3.5 (13.0)	0.269
	2型	94.5 (13.8)	99.7 (12.6)	4.8 (10.7)	<0.001
	1+2型	94.2 (14.3)	99.2 (12.7)	4.7 (10.9)	<0.001

*23問の質問から構成されており、各問5段階で評価され高得点ほどQOLが高いことを示す (最高点は115点)。

<48週間長期投与における安全性>

評価項目	病型	ヒューマログミックス25注又は50注投与時			
有害事象発現率 (%)	1型	95.5			
	2型	80.4			
	1+2型	81.9			
		インスリン混合製剤 30/70又は50/50投与時 (試験開始時)	ヒューマログミックス 25注又は50注投与時 (48週投与時)	開始時 からの 変化量	P値
インスリン-インスリンスプロ交差抗体価の中央値 (%)	1型	1.75	1.90	-0.05	0.920
	2型	1.70	1.85	0.20	<0.001
	1+2型	1.70	1.90	0.20	0.001

2. 外国臨床試験成績

100例の1型 (37例) 及び2型 (63例) 糖尿病患者を対象として、ヒューマログミックス50注とヒューマログミックス25注をそれぞれ、朝食及び夕食直前投与した場合とインスリン混合製剤50/50とインスリン混合製剤30/70をそれぞれ朝食及び夕食の30〜45分前に投与した場合の血糖コントロール及び安全性をそれぞれ、3ヵ月、計6ヵ月間クロスオーバー法により比較検討した。インスリン投与量においては、試験開始時からの変化量に薬剤間で有意な差は認められなかった。朝食後2時間血糖値の変化量においては、1型、2型の病型別及び全患者を対象とした解析において、ヒューマログミックス50注及び25注投与時に対照薬投与時と比較し有意な改善が認められた。一方、昼食後2時間血糖値の変化量では、インスリン混合製剤投与時に有意な改善が認められた。HbA1c値については薬剤間に有意な差は認められなかった。安全性については、低血糖発現頻度、有害事象発現率及び臨床検査値においては、臨床的に有意な薬剤間差は認められなかった。

評価項目	病型	インスリン混合製剤 50/50+ インスリン混合製剤 30/70 <試験終了時>	ヒューマログミックス 50注+ ヒューマログミックス 25注 <試験終了時>	薬剤間比較 P値
1日インスリン投与量の平均値 (標準偏差)<単位/kg>	1型	0.63 (0.24)	0.66 (0.28)	0.560
	2型	0.58 (0.21)	0.57 (0.21)	0.928
	1+2型	0.60 (0.22)	0.60 (0.24)	0.736
朝食後2時間血糖値変化量*の平均値 (標準偏差)<mg/dL>	1型	-9.2 (69.9)	-60.9 (67.0)	0.002
	2型	21.4 (43.1)	-10.4 (44.9)	<0.001
	1+2型	10.6 (55.7)	-28.5 (58.7)	<0.001
昼食後2時間血糖値変化量*の平均値 (標準偏差)<mg/dL>	1型	48.1 (66.7)	70.6 (51.9)	0.026
	2型	40.0 (36.9)	67.0 (44.1)	<0.001
	1+2型	42.9 (49.4)	68.5 (46.8)	<0.001
夕食後2時間血糖値変化量*の平均値 (標準偏差)<mg/dL>	1型	6.5 (51.3)	-18.6 (73.9)	0.422
	2型	22.0 (41.4)	6.5 (57.1)	0.089
	1+2型	16.6 (45.6)	-2.5 (64.3)	0.038
HbA1c値の平均値 (標準偏差)<%>	1型	7.40 (1.05)	7.69 (1.04)	0.440
	2型	7.66 (1.12)	7.73 (1.04)	0.371
	1+2型	7.57 (1.10)	7.72 (1.03)	0.098
低血糖発現頻度の中央値 (平均値 [標準偏差])<件数/30日>	1型	2.05 (3.47 [4.31])	1.71 (3.09 [3.78])	0.370
	2型	0.00 (0.68 [1.19])	0.00 (1.13 [2.43])	0.774
	1+2型	0.00 (1.66 [3.02])	0.86 (1.86 [3.13])	0.766
有害事象発現率<%>	1型	67.6	64.9	-
	2型	49.2	39.7	-
	1+2型	55.7	49.0	0.289
インスリン-インスリンスプロ交差抗体価の中央値<%>	1型	2.2	3.5	-
	2型	1.3	2.0	-
	1+2型	1.5	2.6	-

*食後2時間血糖値変化量; 食後2時間血糖値から食前血糖値を差し引いた値

3. 抗体価

臨床的に有意なインスリンの抗体結合は抗体価が約10%を超える場合に認めるとされている。インスリン-インスリンリスプロ交差抗体については、「1. 国内臨床試験」¹⁴及び「2. 外国臨床試験」で検討されたが、症例全体としての抗体価の変動幅は、これと比較して小さかった。また本剤が投与された症例のうち、抗体価の上昇が10%を超えた症例は「1. 国内臨床試験」で226例中5例、「2. 外国臨床試験」で50例中2例であったが、これらの症例の検討においてもインスリン抵抗性など臨床的に問題となる変動は認められなかった。

【藥効藥理】

1. 血糖低下作用

(1) インスリンリスプロ1モルは、ヒトインスリン1モルと同等の活性をもつ^{7), 8)}。

(2) グリコヘモグロビン (HbA1c) に対する作用

型及び2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、インスリン混合製剤による治療期（1日2回食事前30～45分投与）である投与開始時と比較して、本剤（1日2回食直前投与）の投与終了時点では、HbA1c値が有意に低下した⁴⁾。

2. 作用機序

インスリンリスポロは製剤中では六量体として存在するが、皮下注射後速やかに単量体へと解離するため、皮下から血中への移行が速い⁹⁾。その血中移行後、体内における本剤を占むあらゆるインスリン製剤の主薬理作用は、グルコース代謝調節である。また、インスリン製剤は生体内組織での蛋白同化作用と抗糖化作用を示す。筋肉と脳以外の臓器において、インスリン製剤は速やかなグルコース/アミノ酸細胞内輸送を引き起こし、同化作用を促進し、蛋白異化作用を阻害する。肝臓において、インスリン製剤はグルコース取り込みとグリコーゲン貯蔵を促進し、糖新生を阻害し、過剰なグルコースの脂肪への交換を促進する。

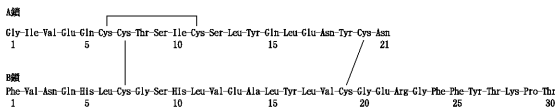
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インスリン リスプロ（遺伝子組換え）（JAN）
insulin lispro (genetical recombination)

分子式：C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆

分子量：5807.57

構造式：



性 状：白色の粉末である。希水酸化ナトリウム試液に溶けやすく、0.05 mol/L炭酸塩緩衝液及び0.01mol/L塩酸試液にやや溶けにくく、水及びエタノール（99.5）にほとんど溶けない。吸湿性である。

等電点：約5.6

【包装】

注射剤 3mL (100単位/mL) : 2カートリッジ

注射剤 3mL (100単位/mL) : 2キット

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Shnek, D. et al.: J. Pharm. Sci., **87**(11), 1459 (1998)
- 2) Herings, R. M. C. et al.: Lancet, **345**, 1195 (1995)
- 3) 浦江明憲 他: 臨床医薬, **17**(10), 1427 (2001)
- 4) 岩本安彦 他: 臨床医薬, **18**(3), 395 (2002)
- 5) 石井均 他: 糖尿病, **44**(1), 9, (2001)
- 6) 石井均 他: 糖尿病, **44**(1), 17, (2001)
- 7) Slieker, L. J. et al.: Diabetologia, **40**, S54 (1997)
- 8) Radziuk, J. M. et al.: Diabetes, **46**, 548 (1997)
- 9) 中澤隆弘 他: 日本臨床, **55**, 糖尿病(2), 293 (1997)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605 (医療関係者向け)

受付時間: 月～金 8:45～17:30

®：登錄商標

製造販売元※

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

- (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
- (7) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

(1) 血糖降下作用を増強する薬剤

- 1) 臨床症状
血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。（「副作用」の項参照）
- 2) 措置方法
併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。（「副作用」の項参照）

3) 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
ピグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン	血糖降下作用を持ち合わせている。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド	血糖降下作用を持ち合わせている。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	血糖降下作用を持ち合わせている。
ナテグリニド	血糖降下作用を持ち合わせている。
α -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後高血糖を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ビオグリタゾン	インスリン感受性を高めることにより血糖降下作用を示す。
モノアミン酸化酵素（MAO） 阻害剤	インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 （塩酸ノルトリプチリン等）	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	β 細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β -遮断剤 プロプラノロール アテノロール ビンドロール	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明
クロラムフェニコール	機序不明
硫酸グアナチジン	インスリンに対する感受性を増加させ、インスリンの作用を増強させる。
サルファ剤	脾臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
コハク酸シベンゾリン ジソピラミド 塩酸ピルメノール	動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。

(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

- 1) 臨床症状
血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。（「重要な基本的注意」の項参照）

2) 措置方法

併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3) 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対する β 細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。
ACTH 酢酸テトラコサクチド	糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。
エピネフリン	肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。
グルカゴン	肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム 乾燥甲状腺	肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
成長ホルモン ソマトロピン	抗インスリン作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸	末梢でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生の促進、糖利用の抑制、インスリン分泌抑制によると思われる血糖上昇作用を有する。
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール	抗インスリン作用を有する。
フェントイン	インスリン分泌抑制作用を有する。

(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

- 1) 臨床症状
血糖降下作用の増強による低血糖症状（「副作用」の項参照）、又は減弱による高血糖症状（「重要な基本的注意」の項参照）があらわれることがある。
- 2) 措置方法
併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。（「副作用」の項参照）
- 3) 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド オキシメトロン	機序不明
オクトレオチド	インスリン、ソマトロピン及びグルカゴン又はうちいずれかの分泌に影響する。

4. 副作用

国内臨床試験（ヒューマログミックス25注又は50注を投与）の安全性評価対象例226例中11例（4.9％）に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応（2例：0.9％）であった。
なお、226例中117例（51.8％）に低血糖が認められたが、そのうち2例で低血糖性反応が副作用として報告された。